

20.11.03

PCT/SK 03/00020

ÚRAD PRIEMYSELNÉHO VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

REC'D 02 DEC 2003

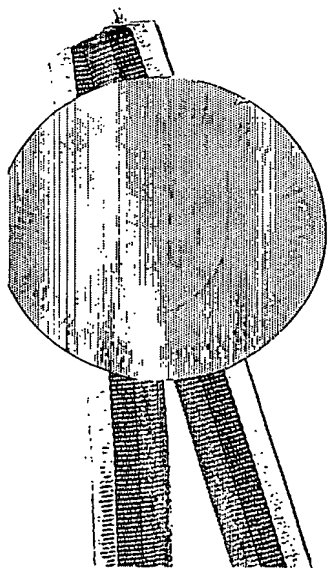
WIPO PCT

# OSVEDČENIE

o práve prednosti

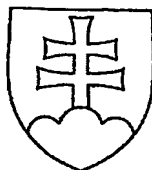
**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

  
predseda



20.11.03

PCT/SK 03 : 000 20



ÚRAD PRIEMYSELNÉHO VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

REC'D 02 DEC 2003

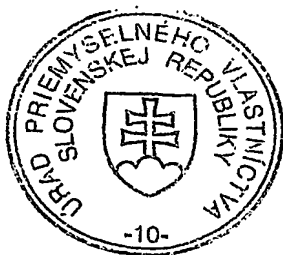
WIPO PCT

potvrďuje, že  
SLOVAKOFARMA, a. s., Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec, SK;

podal dňa 8. 11. 2002 patentovú prihlášku

značka spisu PP 1595-2002

a že pripojený opis a 0 výkresov sa zhodujú úplne s pôvodne podanými prílohami tejto prihlášky.



Banská Bystrica 24.10.2003

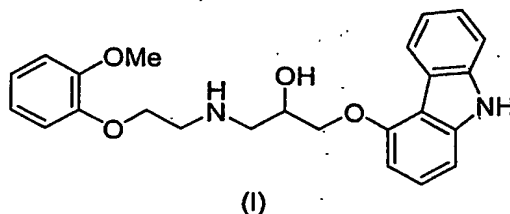
## Spôsob prípravy Carvedilolu.

### Oblasť techniky

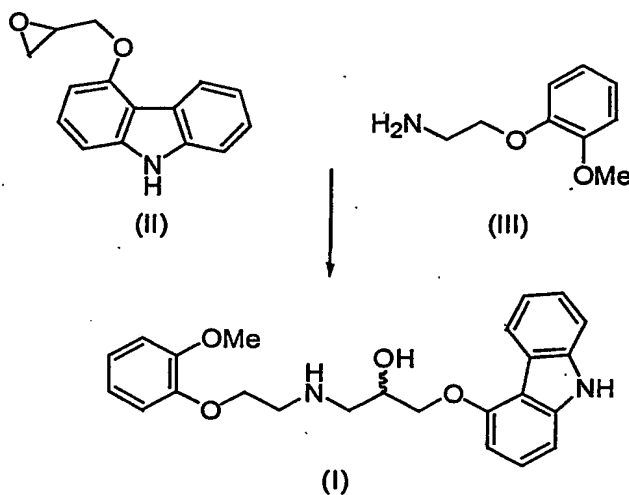
Vynález je z oblasti farmaceutickej výroby, týka sa syntézy a čistenia aktívnej substancie Carvedilol.

### Doterajší stav techniky

Carvedilol, ( $\pm$ ) 1-(9H-karbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-metoxyfenoxy)-ethyl]-amino]-2-propanol štruktúry I, je kombinované alfa- a betalytikum s vazodilatačnou aktivitou.



Podľa DE 2815926 (US 4,503,067) sa Carvedilol pripraví reakciou 4-(oxiran-2-ylmetoxy)-9H-karbazolu (II) s 2-(2-metoxyfenoxy)etylaminom (III).



Uvedeným postupom sa pripraví Carvedilol v nízkom výťažku, navyše znečistený bis-derivátom. Tento problém rieši postup podľa EP 918055, v ktorom sa kondenzuje 4-(oxiran-2-ylmetoxy)-9H-karbazol (II) s N-benzylovaným 2-(2-metoxyfenoxy)etylaminom; týmto spôsobom sa síce minimalizuje tvorba bis-derivátu a zvyšuje sa výťažok Carvedilolu, ale nevýhodou tohoto spôsobu prípravy je zaradenie ďalšieho stupňa - hydrogenolytického odstránenia chrániacej benzylovej skupiny na paládiovom katalyzátore.

Iný spôsob ako znížiť množstvo bis-derivátu, a tým zvýšiť výťažok produktu v procese prípravy Carvedilolu opisuje WO 0200216, kde epoxid (II) reaguje s aminom (III) v prostredí rozpúšťadla, alebo bez rozpúšťadla, pričom produkt sa po reakcii izoluje z reakčnej zmesi po pridaní vody, etylacetátu a zriedenej kyseliny chlorovodíkovej vo forme hydrátu hydrogénchloridu Carvedilolu.

Všetky uvedené spôsoby prípravy Carvedilolu používajú ako jednu zo surovín bázu amínu (III), alebo jeho N-benzylovaný derivát, ktoré sú málo stabilné - podliehajú rozkladu pri kontakte so vzduchom a svetlom. Zmienené nevýhody odstraňuje postup podľa vynálezu.

### Podstata vynálezu

Pri príprave Carvedilolu podľa vynálezu reaguje 4-(oxiran-2-ylmetoxy)-9H-karbazol (II) so soľami 2-(2-metoxyfenoxy)etylaminu (III), ktoré môžu obsahovať 0 až 10 % vody, v prítomnosti bázy v organickom rozpúšťadle. Z uvedených solí 2-(2-metoxyfenoxy)etylaminu možno použiť napr. hydrogénchlorid, hydrogénbromid, hydrogénvinan, hydrogénoxalát alebo hydrogénsíran, s výhodou monohydrát hydrogénchloridu 2-(2-metoxyfenoxy)etylaminu (IV) v množstve 2 až 5 ekvivalentov vzhľadom na východiskový karbazol (II). Reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti 2 až 5 ekvivalentov bázy, ktorou je uhličitán alkalického kovu, alebo alkalickéj zeminy v organickom rozpúšťadle, ktorým je alkohol s počtom uhlíkov C2 až C5, s výhodou v prítomnosti bezvodého uhličitánu draselného v izopropanole. Po skončení reakcie sa z reakčnej zmesi odstráni tuhý podiel filtráciou, alebo odstredením v rozmedzí teplôt 20 až 50 °C, kvapalný podiel sa zahusť na 1/10 pôvodného objemu, zvyšok sa rozpustí za tepla v etylacetáte v pomere 1:1 až 1:5, ochladí sa na teplotu 25 až 40 °C a po vypadnutí kryštálu sa zmes ochladí na teplotu 0 až 10 °C, pričom vypadnutý carvedilol sa izoluje filtráciou, resp. odstredením a ďalej sa čistí kryštalizáciou.

V porovnaní s inými známymi postupmi je spôsob výroby Carvedilolu podľa vynálezu výhodnejší v tom, že sa použije soľ 2-(2-metoxyfenoxy)etylaminu, ktorá je v porovnaní s bázou stabilnejšia, dostupnejšia a neprináša zvýšené technické a ekonomické nároky na prevádzkovú realizáciu výroby Carvedilolu.

Prekvapujúcou a novou skutočnosťou pri tomto spôsobe výroby je fakt, že tento spôsob prípravy je výhodný tým, že sa získa surový Carvedilol až s cca. 3-krát nižším obsahom bis-derivátu ako doteraz známymi postupmi.

Postup prípravy Carvedilolu podľa vynálezu je výhodný aj tým, že nové podmienky prípravy v kombinácii s čistením a izoláciou substancie zvyšujú výťažok produktu, jeho čistotu a zaručujú spoľahlivosť výroby vyhovujúcej substancie v požadovanej liekopisnej kvalite a definovanej veľkosti častíc.

Spôsoby výroby podľa vynálezu sú zrejmé z nasledovných príkladov uskutočnenia, ktoré ho však v žiadnom prípade neohraničujú.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### **Príklad 1.**

K zmesi 5,0 kg bezvodého uhličitánu draselného a 7,5 kg monohydrátu hydrogénchloridu 2-(2-metoxyfenoxy)etylaminu v 32 litroch izopropanolu miešaných pri teplote 35 °C počas 15 min. sa pridá 3,87 kg 4-(oxiran-2-ylmetoxy)-9H-karbazolu a zmes sa za intenzívneho miešania zahrieva pri 83 °C 5 hodín. Po zreagovaní epoxidu sa reakčná zmes prefiltruje, izopropanol sa oddestiluje a zvyšok sa rozpustí v 20 l etylacetátu. Získaný roztok sa ochladí, naočkuje sa a mieša sa pri teplote 35 °C 0,5 hod.. Po vypadnutí kryštálu sa zmes ochladí na 5 °C a mieša sa 4 hodiny. Vykryštalizovaný surový Carvedilol sa odstredí a premyje s ochladeným etylacetátom (HPLC obsah > 98 % pl., HPLC obsah bis-derivátu 1,2-1,5 % pl.).

Vlhký, surový Carvedilol sa rozpustí pri teplote 55 až 65 °C v 30 l etylacetátu, pridá sa 0,8 kg aktívneho uhlia, a mieša sa 0,5 hod. pri teplote 65 až 72 °C. Potom sa zmes prefiltruje, ochladí na teplotu 45 až 55 °C a mieša sa. Po vypadnutí kryštálu sa zmes ochladí na 0 až 10 °C a ďalej sa mieša 4 hodiny. Vykryštalizovaný prečistený Carvedilol sa odstredí, premyje s ochladeným etylacetátom a vysuší pri teplote 40 °C.

Prečistený Carvedilol sa prekryštalizuje rovnakým spôsobom z 23 l etylacetátu. Po vysušení pri teplote 40 °C sa získa substancia Carvedilol v 45 % výťažku, liekopisnej kvality a definovanej veľkosti častíc.

#### Príklad 2.

Zmes 9,7 g 4-(oxiran-2-ylmetoxy)-9H-karbazolu, 53,7 g bezvodého hydrogénsíranu 2-(2-metoxyfenoxy)etylaminu a 28 g bezvodého uhličitanu draselného v 200 ml izopropanolu sa za intenzívneho miešania zohrieva pri 80 °C 6 hodín. Po zreagovaní epoxidu sa z reakčnej zmesi odfiltrujú zmesné soli a z filtrátu sa oddestiluje izopropanol. Získaný medovitý záhustok sa za tepla rozpustí v 50 ml etylacetátu, roztok sa ochladí na teplotu 40 °C, naočkuje sa a mieša sa pri teplote 40 °C 2 hod.. Po vypadnutí kryštálu sa zmes ochladí na 0 °C, a takto sa udržiava za miešania minimálne 4 hodiny. Po filtrácii a premytí s ochladeným etylacetátom sa získa 5,2 g vlhkého surového Carvedilolu (HPLC obsah 95,2 % pl., HPLC obsah bis-derivátu 2,8 % pl.).

#### Príklad 3.

Zmes 43,2 g 4-(oxiran-2-ylmetoxy)-9H-karbazolu, 80,0 g monohydrátu hydrogénchloridu 2-(2-metoxyfenoxy)etylaminu a 52,4 g bezvodého uhličitanu vápenatého v 330 ml izopropanolu sa za intenzívneho miešania zohrieva pri 80 °C 4 hodiny. Po zreagovaní epoxidu sa z reakčnej zmesi odfiltrujú zmesné soli a z filtrátu sa oddestiluje izopropanol. Získaný medovitý záhustok sa za tepla rozpustí v 210 ml etylacetátu, roztok sa ochladí na teplotu 40 °C, naočkuje sa a mieša sa pri teplote 40 °C 0,5 hod.. Po vypadnutí kryštálu sa zmes ochladí na 0 °C, a takto sa udržiava za miešania minimálne 4 hodiny. Po filtrácii a premytí s ochladeným etylacetátom sa získa 65 až 70 g vlhkého surového Carvedilolu (HPLC obsah > 98 % pl., HPLC obsah bis-derivátu 1,2-1,5 % pl.).

#### Príklad 4.

K zmesi 245,2 g bezvodého uhličitanu draselného a 374,5 g monohydrátu hydrogénchloridu 2-(2-metoxyfenoxy)etylaminu v 1000 ml izoamylalkoholu miešaných pri teplote 80 °C sa v priebehu 5 hodín pridá v štyroch dávkach celkovo 202,1 g 4-(oxiran-2-ylmetoxy)-9H-karbazolu. Po pridaní celého množstva sa reakčná zmes mieša ešte 2 hodiny pri teplote 80 až 85 °C. Po zreagovaní epoxidu sa z reakčnej zmesi odfiltrujú zmesné soli a z filtrátu sa oddestiluje izoamylalkohol. Medovitý záhustok sa za tepla rozpustí v 1000 ml etylacetátu, roztok sa ochladí na teplotu 30 °C, naočkuje sa a mieša sa 0,5 hod.. Po vypadnutí kryštálu sa zmes ochladí na 0 °C a mieša sa 5 h. Vykryštalizovaný surový Carvedilol sa odfiltruje a premyje s ochladeným etylacetátom.

Vlhký, surový Carvedilol sa rozpustí za horúca v 1000 ml etylacetátu, pridá sa aktívne uhlie a zmes sa mieša ešte 30 min. Potom sa zmes prefiltruje cez kremelinu a filter sa premyje s 500 ml horúceho etylacetátu. Filtrát sa ochladí na teplotu 45 °C a mieša sa 30 min, potom sa dochladí na 5 °C a mieša sa 4 hodiny. Vykryštalizovaný prečistený Carvedilol sa odfiltruje, premyje s ochladeným etylacetátom a vysuší. Získaný prečistený Carvedilol sa prekryštalizuje z 1000 ml etylacetátu, vykryštalizovaná Carvedilol substancia sa odstredí, premyje s ochladeným etylacetátom a vysuší pri teplote 40 °C vo vákuovej sušiarňe, pričom produkt sa získa v 41 % výťažku.

**Priemyselná využiteľnosť**

Vynález je využiteľný vo farmaceutickom priemysle pri výrobe Carvedilolu, ktorý sa používa v liečebnej praxi ako kombinované alfa- a betalytikum s vazodilatačnou aktivitou.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy Carvedilolu, **vyznačujúci sa tým**, že 4-(oxiran-2-ylmetoxy)-9H-karbazol reaguje so soľami 2-(2-metoxyfenoxy)etylamiínu v množstve 2,0 až 5,0 ekvivalentu vzhľadom ku východiskovému karbazolu, pričom uvedené soli môžu obsahovať 0 až 10 % vody, v prítomnosti bázy, ktorou je uhličitan alkalického kovu, alebo alkalickéj zeminy, ktorá sa pridá v množstve 2,0 až 5,0 ekvivalentu vzhľadom na východiskový karbazol a v rozpúšťadle, zo skupiny alkoholov s počtom uhlíkov C2 až C5, za zvýšenej teploty, pričom po skončení reakcie sa reakčná zmes zbaví tuhého podielu, kvapalný podiel sa zahustí, zvyšok sa rozpustí v organickom rozpúšťadle, ochladí sa a kryštalizáciou sa získa surový Carvedilol, ktorý sa oddelí a rekryštalizuje sa.
2. Spôsob podľa nároku 1 **vyznačujúci sa tým**, že sa ako rozpúšťadlo použije alkohol s počtom uhlíkov C2 až C5, s výhodou izopropanol.
3. Spôsob podľa nároku 1 **vyznačujúci sa tým**, že sa ako báza s výhodou použije uhličitan draselný, alebo uhličitan vápenatý.
4. Spôsob podľa nároku 1 **vyznačujúci sa tým**, že reakčná teplota sa udržiava v rozmedzí 75 až 85 °C.
5. Spôsob podľa nároku 1 **vyznačujúci sa tým**, že tuhý podiel sa oddelí filtráciou, alebo odstredením v rozmedzí teplôt 20 až 50 °C.
6. Spôsob podľa nároku 1 **vyznačujúci sa tým**, že kvapalný podiel sa zahustí na 1/10 pôvodného objemu, zahušťok sa rozpustí v etylacetáte v pomere 1:1 až 1:5, ochladí sa na teplotu 25 až 40 °C a po vypadnutí kryštálu sa zmes ochladí na teplotu 0 až 10 °C, pričom carvedilol sa izoluje filtráciou alebo odstredením.

20.11.03

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE  
OF THE SLOVAK REPUBLIC

REC'D 02 DEC 2003	
WIPO	PCT

CERTIFICATE  
on right of priority

(Round official seal:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE  
OF THE SLOVAK REPUBLIC

*Signature - illegible*

President



20.11.03

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE  
OF THE SLOVAK REPUBLIC

certifies herewith that

**SLOVAKOFARMA, a.s., Nitrianska 100, 920 27, Hlohovec, SK;**

filed on **November 8, 2002**, a Patent Application,

File No. **PP 1595-2002**

and that the annexed copy and 0 drawings are identical with the originally filed annexes of this Application.

(Round official stamp:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE  
OF THE SLOVAK REPUBLIC

Banská Bystrica, October 24, 2003

*Signature - illegible*

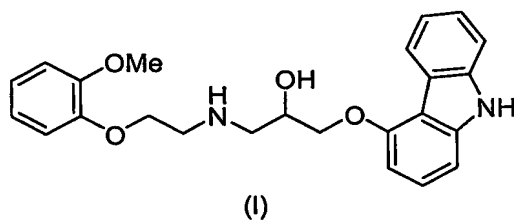
## Method of preparation of Carvedilol

### Technical Field

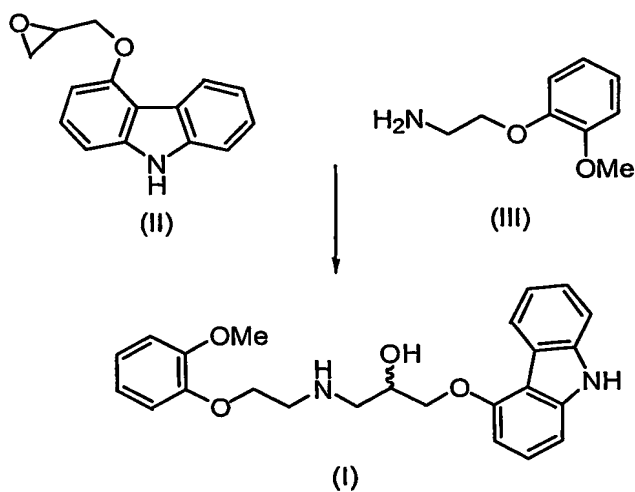
This invention belongs to the field of the pharmaceutical production and relates to synthesis and purification of the active substance Carvedilol.

### Background Art

Carvedilol, ( $\pm$ ) 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-amino]-2-propanol of structure I, is a combined  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenolytic with vasodilating activity.



According to DE 2815926 (US 4,503,067) Carvedilol is prepared by the reaction of 4-(oxirane-2-ylmethoxy)-9H-carbazole (II) with 2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine (III).



By the method described, Carvedilol is prepared in low yields, moreover contaminated with the bis-derivative. This problem is solved by the method according to EP 918055, in which 4-(oxirane-2-ylmethoxy)-9H-carbazole (II) is coupled with N-benzylated 2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine; by this method creation of bis-derivative is minimized and the yield of Carvedilol is increased, but a disadvantage of this method is introducing of an additional step – hydrogenolytic removal of the protective benzyl group on a palladium catalyst.

Another method of decreasing the amount of the bis-derivative and thus increasing the yield of the product in the process of preparation of Carvedilol is described in WO 0200216, wherein an epoxide (II) reacts with an amine (III) in a solvent or without any solvent, the product being isolated after the reaction in the form of Carvedilol hydrochloride hydrate from the reaction mixture after adding water, ethylacetate and diluted hydrochloric acid.

All the abovementioned methods of preparation of Carvedilol use, as one of the starting materials, the amine base (III), or its N-benzylated derivative, which have low stability - they are subject to decomposition in contact with air and light. The abovementioned disadvantages are solved by the method of this invention.

### **Disclosure of Invention**

In the preparation of Carvedilol according to this invention 4-(oxirane-2-ylmethoxy)-9H-carbazole (II) reacts with salts of 2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine (III), which can contain 0 to 10 % water, in the presence of a base in an organic solvent. From the abovementioned salts of 2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine, for example, hydrogenchloride, hydrogenbromide, hydrogentartrate, hydrogenoxalate or hydrogensulphate can be used, preferably 2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine hydrogenchloride monohydrate (IV) in an amount of 2 to 5 equivalents, based on the starting carbazole (II). The reaction is carried out in the presence of 2 to 5 equivalents of a base, which is an alkali metal or alkaline earth metal carbonate, in an organic solvent, which is an alcohol having the number of carbons C2 to C5, preferably in the presence of anhydrous potassium carbonate in isopropanol. After

the reaction is finished, the solids are removed from the reaction mixture by filtration or centrifugation between the temperatures of 20 to 50 °C, the liquid portion is concentrated to 1/10 of the initial volume, the residue is diluted under heating in ethylacetate in the ratio 1:1 to 1:5, cooled to a temperature between 25 to 40 °C and after precipitating the crystal, the mixture is cooled to a temperature between 0 to 10 °C, the precipitated Carvedilol being isolated by filtration or centrifugation and further purified by crystallisation.

In comparison with other known methods, the method of production of Carvedilol of this invention is more advantageous in that a salt of 2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine is used, which is, in comparison with the base, more stable and more available and it does not bring higher technical and economic requirements for the industrial realisation of the production of Carvedilol.

A surprising and new fact in the inventive method of production is that the method is advantageous in obtaining crude Carvedilol having up to three times lower contents of the bis-derivative than using existing known methods.

The method of preparation of Carvedilol of this invention is also advantageous in that the new conditions of the preparation in combination with purification and isolation of the substance increase the yield of the product and its purity and guarantee reliability of the production of an acceptable substance in required pharmacopoeial quality and with a defined particle size.

Methods of production of this invention will be clear from the following examples, which, however, do not limit the same in any case.

### Examples

#### **Example 1.**

To a mixture of 5.0 kg anhydrous potassium carbonate and 7.5 kg of 2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine hydrochloride monohydrate in 32 litres of isopropanol, mixed at a temperature of 35 °C for 15 min., are added 3.87 kg of 4-(oxirane-2-ylmethoxy)-9H-carbazole and the mixture is, with intensive stirring,

heated at 83 °C for 5 hours. After the epoxide has reacted, the reaction mixture is filtered, isopropanol is distilled off and the residue is diluted in 20 l ethylacetate. The obtained solution is cooled, inoculated and stirred at the temperature of 35 °C for 0.5 hour. After the crystal precipitates, the mixture is cooled to 5 °C and stirred for four hours. The crystallised raw Carvedilol is centrifuged and washed with cooled ethylacetate (HPLC contents > 98 area %, HPLC contents of the bis-derivative 1.2-1.5 area %).

The moist, crude Carvedilol is diluted at a temperature of 55 to 65 °C in 30 l ethylacetate, 0.8 kg of activated carbon is added, and stirred for 30 minutes at a temperature of 65 to 72 °C. Then the mixture is filtered, cooled to a temperature of 45 to 55 °C and it is stirred. After the crystal precipitates, the mixture is cooled to a temperature of 0 to 10 °C and is further stirred for four hours. The crystallised, purified Carvedilol is centrifuged, washed with cooled ethylacetate and dried at the temperature of 40 °C.

The purified Carvedilol is re-crystallised by the same method from 23 litres of ethylacetate. After drying at the temperature of 40 °C the Carvedilol substance is obtained in 45 % yield, of pharmacopoeial quality and of defined particle size.

### Example 2.

A mixture of 9.7 g 4-(oxirane-2-ylmethoxy)-9H-carbazole, 53.7 g of anhydrous 2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine hydrogen sulphate and 28 g of anhydrous potassium carbonate in 200 ml isopropanol are, with intensive stirring, heated at 80 °C for six hours. When the epoxide has reacted, the mixed salts are filtered off from the reaction mixture and isopropanol is distilled off from the filtrate. The obtained honey-like concentrate is diluted with heating in 50 ml of ethylacetate, the solution is cooled to the temperature of 40 °C, it is inoculated and stirred at the temperature of 40 °C for two hours. After the crystal precipitates, the mixture is cooled to the temperature of 0 °C, and is kept like that with stirring for a minimum of four hours. After filtration and washing with cooled ethylacetate, 5.2 g of wet, crude Carvedilol is obtained (HPLC contents 95.2 area %, HPLC contents of the bis-derivative 2.8 area %).

**Example 3.**

A mixture of 43.2 g 4-(oxirane-2-ylmethoxy)-9H-carbazole, 80.0 g of 2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine hydrogencarbonate monohydrate and 52.4 g of anhydrous calcium carbonate in 330 ml isopropanol is, with intensive stirring, heated at 80 °C for 4 hours. When the epoxide has reacted, the mixed salts are filtered off from the reaction mixture and isopropanol is distilled off from the filtrate. The obtained honey-like concentrate is dissolved, when hot, in 210 ml of ethylacetate, the solution is cooled to the temperature of 40 °C, inoculated and stirred at the temperature of 40 °C for 30 minutes. After the crystal precipitates, the mixture is cooled to 0 °C, and is kept like that with stirring for a minimum of four hours. After filtration and washing with cooled ethylacetate, 65 to 70 g of wet crude Carvedilol is obtained (HPLC contents > 98 area %, HPLC contents of the bis-derivative 1.2-1.5 area %).

**Example 4.**

To a mixture of 245.2 g of anhydrous potassium carbonate and 374.5 g of 2-(2-methoxyphenoxy)ethylamine hydrogencarbonate monohydrate in 1000 ml of isoamyl alcohol, stirred at the temperature of 80 °C, are added, in four portions during 5 hours, a total of 202.1 g of 4-(oxirane-2-ylmethoxy)-9H-carbazole. After adding the whole amount the reaction mixture is stirred for two further hours at a temperature of 80 to 85 °C. When the epoxide has reacted the mixed salts are filtered off from the reaction mixture and isoamyl alcohol is distilled off from the filtrate. A honey-like concentrate is, when hot, dissolved in 1000 ml of ethylacetate, the solution is cooled to the temperature of 30 °C, inoculated, and stirred for 30 minutes. After the crystal precipitates, the mixture is cooled to 0 °C and stirred for 5 hours. The crystallised crude Carvedilol is filtered off and washed with cooled ethylacetate.

The wet crude Carvedilol is dissolved while hot in 1000 ml of ethylacetate, activated carbon is added and the mixture is stirred for a further 30 minutes. Then the mixture is filtered through diatomaceous earth and the filter is washed with 500 ml of hot ethylacetate. The filtrate is cooled to the temperature of 45 °C and stirred



## CLAIMS

1. A method of preparation of Carvedilol, characterized in that 4-(oxirane-2-ylmethoxy)-9H-carbazole is reacted with salts of 2-(2-methoxyphenoxy)-ethylamine in an amount of 2.0 to 5.0 equivalents with respect to the starting carbazole, whereas the said salts can contain 0 to 10 % water, in the presence of a base, which is an alkali metal or alkaline earth metal carbonate, which is added in an amount of 2.0 to 5.0 equivalents with respect to the starting carbazole, and in a solvent from the group of alcohols having the number of carbons C2 to C5, at an elevated temperature, whereas, after completion of the reaction, the reaction mixture is depleted of solids, the liquid portion is concentrated, the residue is dissolved in an organic solvent, cooled down and crystallized to give crude Carvedilol, which is separated and re-crystallized.
2. The method of claim 1 characterized in that, as the solvent, an alcohol is used having the number of carbons C2 to C5, preferably isopropanol.
3. The method of claim 1 characterized in that, as the base, preferably potassium carbonate or calcium carbonate is used.
4. The method of claim 1 characterized in that the reaction temperature is maintained in the range of 75 to 85 °C.
5. The method of claim 1 characterized in that the solids are separated by filtration or centrifuging within the temperature range of 20 to 50 °C.
6. The method of claim 1 characterized in that the liquid portion is concentrated to 1/10 of the initial volume, the concentrate is dissolved in ethylacetate in a ratio 1:1 to 1:5, cooled down to a temperature 25 to 40 °C and after the crystal falls out the mixture is cooled down to a temperature 0 to 10 °C, carvedilol being isolated by filtration or centrifuging.



Č.j. 365 6/03

Potvrzuji, jako tlumočník anglického jazyka jmenovaný dekretem Ministerstva spravedlnosti České republiky ze dne 5. listopadu 1985, č.j. ZT 1941/85, že shora uvedený text je přesným a věrným překladem anglického textu připojeného dokumentu.

Praha, 11. listopadu 2003



JUDr. Jaromír Volný  
tlumočník jazyka anglického